

⑨日本国特許庁

⑪特許出願公開

## 公開特許公報

昭52—100476

⑤Int. Cl<sup>2</sup>.

識別記号

⑥日本分類

庁内整理番号

④公開 昭和52年(1977)8月23日

C 07 D 265/30

16 E 451.1

7009—44

A 61 K 31/535

A A K

30 G 133.6

6617—44

発明の数 5

30 H 112.1

5727—44

審査請求 未請求

(全 11 頁)

⑭ベンズアミド誘導体

⑪特 願 昭52—14313

⑫出 願 昭52(1977)2月14日

優先権主張 ⑬1976年2月16日⑬オーストリア国⑭A1070/76

⑫発 明 者 ビリー・ブルカルト  
スイス国ライナツハ・イムプフ  
アイフエン・ガルテン6⑫発 明 者 ピエール・シャルル・ウイス  
スイス国ムツテンツ・ウンター  
パルトベク27⑪出 願 人 エフ・ホフマン・ラ・ロツシユ  
・ウント・カンパニー・アクチ  
エンゲゼルシャフト  
スイス国バーゼル・グレンツア  
ーヘル・ストラツセ124—184

⑭代 理 人 弁理士 小田島平吉

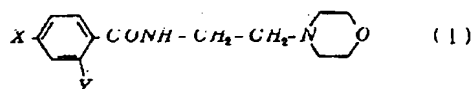
## 明 細 書

## 1 発明の名称

ベンズアミド誘導体

## 2 特許請求の範囲

## 1. 一般式



〔式中、Xはハロゲン原子またはトリフルオル  
メチルもしくはC<sub>1</sub>~<sub>4</sub>-アルキル基を被わし、  
そしてYは水素もしくはハロゲン原子または  
ニトロ基を被わす〕

のベンズアミド誘導体並びにそのN-オキシド及  
び酸付加塩を製造するにあり、

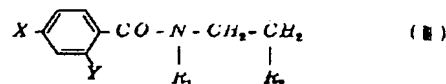
(a) N-(2-アミノエチル)-モルホリン  
を一般式



〔式中、X及びYは上記の意味を有する〕

の酸またはその反応性官能誘導体と反応させるか、

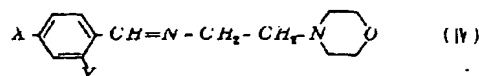
(b) モルホリンを一般式



〔式中、X及びYは上記の意味を有し、R<sub>1</sub>は  
水素原子を被わしそしてR<sub>2</sub>はハロゲン原子  
を被わすか、またはR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は一緒にな  
つて追加の結合を被わす〕

の化合物と反応させるか、

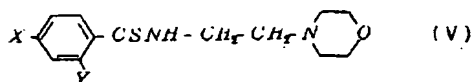
(c) 一般式



〔式中、X及びYは上記の意味を有する〕

の化合物を酸化するか、

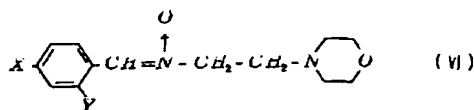
(d) 一般式



〔式中、X及びYは上記の意味を有する〕

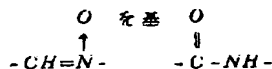
のチオアミドを対応するアミドに変えるか、或いは

(e) 一般式



〔式中、X及びYは上記の意味を有する〕

のニトロロンにおける基



に変え、そして必要に応じて、生ずる式Iの化合

に記載の方法。

6. Xがフッ素原子を被置しそしてYが水素原子を被置す式II、III、IV、VまたはVIの出発物質を用いる、特許請求の範囲第1～8項のいずれかに記載の方法。

7. Xが臭素原子を被置しそしてYが水素原子を被置す式II、III、IV、VまたはVIの出発物質を用いる、特許請求の範囲第1～8項のいずれかに記載の方法。

8. Xが塩素原子を被置しそしてYがニトロ基を被置す式II、III、IV、VまたはVIの出発物質を用いる、特許請求の範囲第1～8項のいずれかに記載の方法。

9. X及びYが各々塩素原子を被置す式II、III、IV、VまたはVIの出発物質を用いる、特許請求の範囲第1または2項記載の方法。

10. Xがトリフルオルメチル基を被置しそし

物を対応するN-オキシドに変えるか、または生ずる式Iの化合物を塩付加塩に変えることを特徴とする上記一般式Iのベンズアミド誘導体並びにそのN-オキシド及び塩付加塩の製造方法。

2. Xがハロゲン原子を被置す式II、III、IV、VまたはVIの出発物質を用いる、特許請求の範囲第1項記載の方法。

3. Yが水素原子またはニトロ基を被置す式II、III、IV、VまたはVIの出発物質を用いる、特許請求の範囲第1または2項記載の方法。

4. Xが塩素原子を被置しそしてYが水素原子を被置す式II、III、IV、VまたはVIの出発物質を用いる、特許請求の範囲第1～8項のいずれかに記載の方法。

5. Xがヨウ素原子を被置しそしてYが水素原子を被置す式II、III、IV、VまたはVIの出発物質を用いる、特許請求の範囲第1～8項のいずれかに記載の方法。

Yが水素原子を被置す式II、III、IV、VまたはVIの出発物質を用いる、特許請求の範囲第1または8項記載の方法。

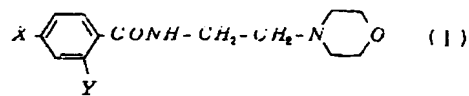
11. Xが1-ブチル基を被置しそしてYが水素原子を被置す式II、III、IV、VまたはVIの出発物質を用いる、特許請求の範囲第1または8項記載の方法。

12. 特許請求の範囲第1項に定義した式Iのベンズアミド誘導体またはそのN-オキシドもしくは製剤上許容し得る塩付加塩を、活性物質として、製剤に通常用いられる無毒で不活性の担体上適合し得る固体または液体の担体及び/または賦形剤と混合することを特徴とするモノアミノオキシダーゼ抑制剤性を有する殺菌剤の製造方法。

13. 特許請求の範囲第1項に定義した式Iのベンズアミド誘導体またはそのN-オキシドもしくは製剤上許容し得る塩付加塩及び担体を含んで

なるモノアミノオキシダーゼ抑制特性を有する組成物。

#### 1.4. 一般式



〔式中、Xはハロゲン原子またはトリフルオルメチルもしくはC<sub>1</sub>〜4-アルキル基を表わし、そしてYは水素もしくはハロゲン原子またはニトロ基を表わす〕

のベンズアミド誘導体並びにそのN-オキシド及び付加塩。

1.5. Xがハロゲン原子を表わす、特許請求の範囲第1.4項記載のベンズアミド誘導体。

1.6. Yが水素原子またはニトロ基を表わす、特許請求の範囲第1.4または1.5項記載のベンズアミド誘導体。

1.4項記載のベンズアミド誘導体。

2.3. α,α,α-トリフルオル-N-(2-モルホリノエチル) p-トルアミド、特許請求の範囲第1.4項記載のベンズアミド誘導体。

2.4. p-1-フタル-N-(2-モルホリノエチル)-ベンズアミド、特許請求の範囲第1.4項記載のベンズアミド誘導体。

2.5. p-クロル-N-(2-モルホリノエチル)-ベンズアミドN'-オキシド。

2.6. 特許請求の範囲第1.4〜2.4項のいずれかに記載した化合物の付加塩。

#### 8. 発明の詳細な説明

本発明はベンズアミドに関する。更に詳細には、本発明はベンズアミド誘導体、その製造方法及び該誘導体を含む薬剤調製物に関する。

本発明によつて提供されるベンズアミド誘導体は一般式

1.7. p-クロル-N-(2-モルホリノエチル)-ベンズアミド、特許請求の範囲第1.4項記載のベンズアミド誘導体。

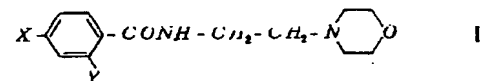
1.8. p-ヨード-N-(2-モルホリノエチル)-ベンズアミド、特許請求の範囲第1.4項記載のベンズアミド誘導体。

1.9. p-フルオル-N-(2-モルホリノエチル)-ベンズアミド、特許請求の範囲第1.4項記載のベンズアミド誘導体。

2.0. p-ブロム-N-(2-モルホリノエチル)-ベンズアミド、特許請求の範囲第1.4項記載のベンズアミド誘導体。

2.1. 4-クロル-N-(2-モルホリノエチル)-2-ニトロベンズアミド、特許請求の範囲第1.4項記載のベンズアミド誘導体。

2.2. 2,4-シクロル-N-(2-モルホリノエチル)-ベンズアミド、特許請求の範囲第1.4項記載のベンズアミド誘導体。



〔式中、Xはハロゲン原子またはトリフルオルメチルもしくはC<sub>1</sub>〜4-アルキル基を表わし、そしてYは水素もしくはハロゲン原子またはニトロ基を表わす〕

の化合物並びにそのN-オキシド及び付加塩である。

X及びYによつて表わされるハロゲン原子は塩素、フッ素、臭素またはヨウ素原子である。C<sub>1</sub>〜4-アルキル基は炭素原子8または4個を含む直鎖状または分枝鎖状のアルキル基、即ちn-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、1-メチル-プロピルまたは1-ブチルである。

式1の化合物はモルホリノ基の窒素原子において有機または無機酸により付加塩をつくる。かかる

る塩の例はハロゲン化水素酸塩（例えば塩化塩）、リン酸塩、アルキルスルホン塩（例えばエタンスルホン塩）、モノアールスルホン塩（例えばトルエンスルホン塩）、酢酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩等である。

本発明によつて提供される好適なベンズアミド誘導体は、Xがハロゲン原子を被わすものである。また好適なものにはYが水素原子またはニトロ基を被わすベンズアミド誘導体である。

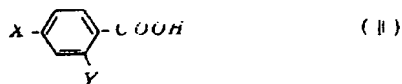
次のものは本発明の特に好適なベンズアミド誘導体である：

p-クロル-N-(2-モルホリノエチル)-ベンズアミド、

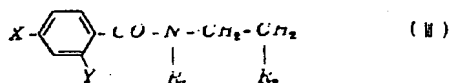
p-フルオル-N-(2-モルホリノエチル)-ベンズアミド、

p-ブロム-N-(2-モルホリノエチル)-ベンズアミド、

(a) N-(2-アミノエチル)-モルホリン  
一般式



〔式中、X及びYは上記の意味を有する〕  
の酸またはその反応性官能誘導体と反応させるか、  
(b)



〔式中、X及びYは上記の意味を有し、R<sub>1</sub>は水素原子を被わし、R<sub>2</sub>はハロゲン原子を被わすか、またはR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は一緒になつて追加の結合を被わす〕

の化合物と反応させるか、

(c) 一般式

p-ヨード-N-(2-モルホリノエチル)-ベンズアミド、

4-クロル-N-(2-モルホリノエチル)-2-ニトロベンズアミド、

本発明の他の好適なベンズアミド誘導体は次のものである：

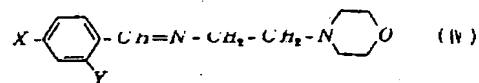
α, α, α-トリフルオロ-N-(2-モルホリノエチル)-p-トルアミド、

p-t-ブチル-N-(2-モルホリノエチル)-ベンズアミド、

2, 4-ジクロル-N-(2-モルホリノエチル)-ベンズアミド、

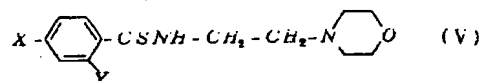
p-クロル-N-(2-モルホリノエチル)-ベンズアミドN'-オキシド。

本発明によつて提供される方法によれば、上記のベンズアミド誘導体（即ち、式）の化合物並びにそのN-オキシド及び後付加塩）は、



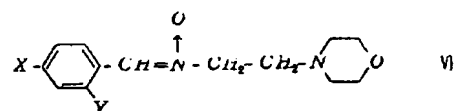
〔式中、X及びYは上記の意味を有する〕  
の化合物を酸化するか、

(a) 一般式



〔式中、X及びYは上記の意味を有する〕  
のチオアミドを対応するアミドに変えるか、或いは

(c) 一般式



〔式中、X及びYは上記の意味を有する〕

$$\begin{array}{c} \text{O} \qquad \qquad \text{O} \\ \uparrow \qquad \qquad \parallel \\ \text{のニトロロンにおける基 } \text{CH}=\text{N}- \text{ を基 } -\text{C}-\text{NH}- \end{array}$$
 に変え、そして必要に応じて、生ずる式Ⅰの化合物を対応するN-オキシドに変えるか、または生ずる式Ⅰの化合物を付加塩に変えることによつて製造される。

式Ⅱの酸の反応性官能誘導体の例はハライド（例えばクロライド）、対称性または混合無水物、エステル（例えばメチルエステル、p-ニトロフェニルエステルまたはN-ヒドロキシコハク酸イミドエステル）、アジド及びアミド（例えばイミダゾリドまたはコハク酸イミド）である。

本発明の具体化例（a）によるN-（2-アミノエチル）-モルホリンと式Ⅱの酸またはその反応性官能誘導体との反応はペプチド化学において普通である方法に従つて行なうことができる。かくして例えば式Ⅱの酸を弱酸中、弱酸中で縮合

アミノエチル）-モルホリンと反応させる。

式Ⅱが加水分解性を表わし、そして式Ⅱがハロゲン原子を挟む式Ⅱの化合物は、N-（2-ハロエチル）-ベンズアミド、例えばp-クロル-N-（2-クロルエチル）-ベンズアミド等である。式Ⅱ及び式Ⅱが一塩になつて追加の塩を挟む式Ⅱの化合物は、ベンゾイルアシリジン（例えばp-クロル-ベンゾイルアシリジン等）である。

本方法の具体化例（b）によれば、モルホリンをそれ自体公知の方法において、反応混合物の沸点までの温度で、必要に応じて触媒の存在下において式Ⅱの化合物と反応させる。式Ⅱのベンゾイルアシリジンを用いる場合には、反応は好ましくは不活性溶媒（例えばトルエン、アセトンまたはベンゼン）の存在下において反応混合物の沸点までに行なう。式ⅡのN-（2-ハロエチル）-ベンズアミドを用いる場合、反応を約100℃

の存在下においてN-（2-アミノエチル）-モルホリンと反応させることができる。縮合剤としてカルボジイミド（例えばジシクロヘキシルカルボジイミド）を用いる場合、この反応は酢酸エチル、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、アセトニトリルまたはシメチルホルムアミド中にて約-20℃乃至室温間、好ましくは約0℃の温度で適当に行なわれる。縮合剤として三硫化リンを用いる場合、この反応は溶媒例えばピリジン中にて約0℃乃至反応混合物の沸点温度間、好ましくは約80℃の温度で適当に行なわれる。具体化例（a）の他の観点においては、N-（2-アミノエチル）-モルホリンを上記式Ⅱの酸の反応性官能誘導体の一つと反応させる。かくして例えば式Ⅱの酸のハライド（例えばクロライド）を溶媒（例えばジエチルエーテル、ピリジンまたは水）の存在下において約0℃でN-（2-

の温度で行なうことが好ましい。

本方法の具体化例（c）による式Ⅱの化合物の酸化は、それ自体公知の方法において、酸化剤例えば過酸化水素、過マンガン酸カリウム、有機過酸（例えば過酢酸）または水溶液にした際に過酸化水素を放出する化合物（例えばアルカリ性過酸化物もしくは過硫酸）を用いて行なうことができる。この酸化は不活性溶媒（例えばメタノール、エタノールまたはアセトン）中で適当に行なわれる。

本方法の具体化例（d）による式Ⅴのチオアミドの式Ⅰの対応するアミドへの酸化は、それ自体公知の方法において、例えば不活性溶媒（例えば水）中の四酢酸鉛を用いて反応混合物の沸点温度までの温度で、或いはまた適宜に酸アルコールの如き不活性溶媒中にて1,2-ブチレンジオキシンを用いて反応混合物の沸点温度までの温度で行

なりことかできる。

本方法の具体化例 (e) による式Ⅶのニトロンの式Ⅰの化合物への転化は、それ自体公知の方法において、例えば酢酸無水物または塩化アセチルの存在下において、適宜氷酢酸の如き媒中で、好ましくは約 90°C の温度で行なうことかできる。

式Ⅰの化合物はそれ自体公知の方法において、水酢酸の如き媒中の触媒剤、例えば過酸化水素または過酸 (例えば過酢酸) を用いて約 0°C から 50°C 間、好ましくは室温で、対応する *N*-オキシドに変えることかできる。

式Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ及びⅦの化合物は公知のものであるか、或いは公知の化合物の同族体であり、そしてそれ自体公知の方法によつて製造することができる。

式Ⅰの化合物、その *N*-オキシド及び塩付加塩

はモノアミノオキシダーゼ (monoaminoxidase)

(*MAO*) 抑制活性を有する。この活性のために、式Ⅰの化合物、その *N*-オキシド及び塩付加塩は、或る程度加温は抑うつ状態 (depressive condition) の処置に使用することができる。

本発明の化合物の *MAO* 抑制活性は標準法を用いて決定することができる。かくして試験すべき化合物をラットに経口的に投与する。その 1 時間

後、その動物を殺し、肝臓均等初断 (liver homogenate) 中の *MAO* 抑制活性を *Biochem. Pharmacol.* 12 (1968) 1439~1441 に記載された方法に従つて測定する。かくして本発明の代替的な化合物について決定された活性及びその毒性は下記の表に示した  $LD_{50}$  値 ( $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 、ラットに経口投与) 及び  $LD_{50}$  値 ( $\text{mg}/\text{kg}$ 、マウスに経口投与) から知ることができる。

表

化 合 物	$ED_{50}$	$LD_{50}$
<i>p</i> -クロル- <i>N</i> -(2-モルホリノエチル)-ベンズアミド	5	
$\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオル- <i>N</i> -(2-モルホリノエチル)- <i>p</i> -トルアミド	16	1000~2000
<i>m</i> -メ-ブチル- <i>N</i> -(2-モルホリノエチル)-ベンズアミド	16	1250~2500
<i>p</i> -フルオル- <i>N</i> -(2-モルホリノエチル)-ベンズアミド	11	1250~2500
<i>p</i> -ブロム- <i>N</i> -(2-モルホリノエチル)-ベンズアミド	6	1250~2500
<i>p</i> -ヨード- <i>N</i> -(2-モルホリノエチル)-ベンズアミド	4	1250~2500
2,4-ジクロル- <i>N</i> -(2-モルホリノエチル)-ベンズアミド	18	1250~2500
4-クロル- <i>N</i> -(2-モルホリノエチル)-2-ニトロベンズアミド	2	

0.50 (40/40、ラットに経口投与)で表わした *p*-クロール-*N*-(2-モルホリノエチル)-ベンズアミドの毒性は10日後に  $70.7 \pm 5.5$  であつた。

式1の化合物、その*N*-オキシド及びその製剤上許容し得る添加物は、これらを適合し得る製剤上の担体物質と共に含む製剤調製物の形態で薬剤として使用することができる。この担体物質は経腸(例えば経口)または非経腸投与に適する有機または無機の不活性担体物質、例えば水、セツチン、アラビアゴム、ラクトース、澱粉、スファリン酸マグネシウム、タルク、植物油、ポリアルキレングリコール等であることができる。該薬剤調製物は固体の形態(例えば錠剤、糖衣丸、坐薬もしくはカプセル剤)または液体の形態(例えば溶液、懸濁剤もしくは乳剤)にすることができる。これらは無菌にすることができ、そして/または

適合し得る補助剤、例えば保存剤、安定剤、緩衝剤、乳化剤、浸透圧を調えるための塩または緩衝剤を含ませることができる。またこの説明には他の治療上の効果を含ませることができる。

適当な薬剤投与形態は式1の化合物、その*N*-オキシドまたはその製剤上許容し得る添加物を約1~100mg含むものである。適当な経口投与剤量は約0.1mg/kg/日~約5mg/kg/日である。適当な非経腸投与剤量は約0.01mg/kg/日~約0.5mg/kg/日である。これらの量は個々の必要性及び医師の処方に応じて上限または下限を広げることができる。経口投与が好ましい。

以下の添加例は本発明によつて提供される方法をさらに説明するものである。

#### 実施例 1

*p*-クロールベンゾイルクロライド8.5gを、攪拌し且つ氷水で冷却しながらピリジン20.0ml中

の*N*-(2-アミノエチル)-モルホリン26gの溶液に滴下した。その後この混合物を室温で一晩攪拌し、次いで蒸発乾燥させた。次に残渣をトルエン各20.0mlと共に更に2回蒸発させた。固体残渣を氷-水80.0ml及び塩化メチレン80.0mlに採り入れ、8*N*水酸化ナトリウム溶液で塩基性にした。相を分離し、塩化メチレン抽出液を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして蒸発乾燥させた。残渣をイソプロパノールから再結晶した。融点187°Cの*p*-クロール-*N*-(2-モルホリノエチル)-ベンズアミド4.15gが得られた。

同様の方法で次の化合物を製造した：

$\alpha, \alpha, \alpha$ -トリフルオール-*N*-(2-モルホリノエチル)-*p*-トルアミド、融点120°C~121°C；

*p*-*tert*-ブチル-*N*-(2-モルホリノエチル)-

-ベンズアミド、融点94°C；

*p*-フルオール-*N*-(2-モルホリノエチル)-

-ベンズアミド、融点186°C~187°C；

*p*-ブロム-*N*-(2-モルホリノエチル)-

-ベンズアミド、融点140°C~141°C；

*p*-ヨード-*N*-(2-モルホリノエチル)-

-ベンズアミド、融点160°C；

2,4-ジクロール-*N*-(2-モルホリノエチル)-ベンズアミド、融点120°C。

#### 実施例 2

*N*-(2-アミノエチル)-モルホリン13gを、攪拌し且つ氷-水で冷却しながら、ジエチルエーテル100ml中の*p*-クロールベンゾイルクロライド17.5gの溶液に滴下した。添加終了後、混合物を室温で2時間攪拌した。結晶性の生成物を濾別し、ジエチルエーテルで洗浄した。イソプロパノールから再結晶後、融点207°C~208°C

0のp-クロル-N-(2-モルホリノエチル)-ベンズアミド塩酸塩9.1gが得られた。

同様の方法で融点208°Cの4-クロル-N-(2-モルホリノエチル)-2-ニトロベンズアミド塩酸塩を製造した。

#### 実施例 8

p-クロル安息香酸水物10.5gを、薄し、且つ水-水で冷却しながら、ピリジン100ml中のN-(2-アミノエチル)-モルホリン4.55gの溶液に少しずつ加えた。添加終了後、混合物を室温で一晩攪拌し、次いで減圧乾燥させた。残渣をトルエン各100mlと共に2回蒸発させた。固体残渣を塩化メチレン200ml及び水200mlに採り入れ、8N水酸化ナトリウム溶液で塩基性にした。相を分離し、塩化メチレン抽出液を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥しそして蒸発させた。残渣をイソプロパノールから再結晶させた。

モルホリノエチル)-ベンズアミド7.8gが得られ、このものは実施例1で得られた生成物と同一であつた。

#### 実施例 5

p-クロル安息香酸メチルエステル8.2g及びN-(2-アミノエチル)-モルホリン8.25gを共に120°Cで6時間攪拌した。次にこの混合物を室温に冷却し、シエチルエーテル40mlを加えた。この混合物を冷蔵庫中に一夜放置した。結晶性生成物を濾別し、シエチルエーテルで洗浄し、イソプロパノールから再結晶した。p-クロル-N-(2-モルホリノエチル)-ベンズアミド2.6gが得られ、このものは実施例1で得られた生成物と同一であつた。

#### 実施例 6

p-クロル安息香酸p-ニトロフェニルエステル5.55gをテトラヒドロフラン100ml中のN-

p-クロル-N-(2-モルホリノエチル)-ベンズアミド4.5gが得られ、このものは実施例1で得られた生成物と同一であつた。

#### 実施例 4

アセトン150ml中のp-クロル安息香酸8.6g及びトリエチルアミン7.6mlの溶液にクロルギ酸エチルエステル5.8mlを、薄し且つ水-水で冷却しながら、滴下した。0°Cで1時間後、この混合物にアセトン50ml中のN-(2-アミノエチル)-モルホリン6.5gの溶液を滴下し、次にこの混合物を室温で一晩攪拌した。その後、このものを蒸発し、冷蔵庫に2時間放置し、次に冷却した。母液を減圧乾燥させ、残渣を水250ml及び塩化メチレン250mlに採り入れた。相を分離し、塩化メチレン抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして蒸発させた。残渣をイソプロパノールから再結晶した。p-クロル-N-(2-モル

-(2-アミノエチル)-モルホリン2.6gの溶液に加え、この混合物を室温で一晩放置した。次にこのものを減圧乾燥させ、残渣を塩化メチレン200mlに採り入れた。塩化メチレン溶液を1%水酸化ナトリウム溶液各50mlで8回、そして中性になるまで水各50mlで2回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発乾燥させた。残渣をイソプロパノールから再結晶した。p-クロル-N-(2-モルホリノエチル)-ベンズアミド3.1gが得られ、このものは実施例1で得られた生成物と同一であつた。

#### 実施例 7

N-(p-クロルベンゾイル)-コハク酸イミド2.4gをシオキサン100ml中のN-(2-アミノエチル)-モルホリン1.8gの溶液に加え、この混合物を室温で一晩攪拌した。次にこのものを減圧乾燥させた。油状の残渣に氷-水50mlを



加え、結晶化しだした混合物を冷蔵庫中に一夜放置した。主成分を分別し、冷水で洗浄し、乾燥し、イソプロパノールから再結晶した。p-クロル-N-(2-モルホリノエチル)-ベンズアミド 0.65g が得られ、このものは実施例1で得られた主成分と同一であつた。

#### 実施例 8

p-クロル安息香酸 7.8g 及び N-(2-アミノエチル)-モルホリン 6.5g をピリシン 150 ml に溶解した。シシクロヘキシルカルボジイミド 10.5g を 40℃ で加え、この混合物を 40℃ で 4 時間おいて室温で一晩攪拌した。次に混合物を水 1 L に注ぎ、生じたシシクロヘキシル炭素を分別した。母液を塩化メチレン各 200 ml で 2 回抽出した。塩化メチレン抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧縮去せ、残渣をイソプロパノールから再結晶した。p-クロル-N-(2-モルホリ

ノエチル)-ベンズアミド 1.8g が得られ、このものは実施例1で得られた主成分と同一であつた。

#### 実施例 10

p-クロルベンゾイルアンリシン 55.4g 及びモルホリン 26.5g をトルエン 250 ml 中で還流下にて 2 時間煮沸させた。次にこの溶液を室温に冷却し、その際に結晶が分離した。結晶化している溶液を冷蔵庫中に一夜放置した。その後主成分を分別し、トルエンで洗浄し、イソプロパノールから再結晶した。p-クロル-N-(2-モルホリノエチル)-ベンズアミド 7.5g が得られ、このものは実施例1で得られた主成分と同一であつた。

#### 実施例 11

p-クロル-N-(2-クロルエチル)-ベンズアミド 5.45g 及びモルホリン 8.7g を共に 1000℃ で 2 時間攪拌した。次にこの混合物を窒

ノエチル)-ベンズアミド 0.6g が得られ、このものは実施例1で得られた主成分と同一であつた。

#### 実施例 9

ピリシン 80 ml 中の N-(2-アミノエチル)-モルホリン 5.2g に -50℃ で攪拌しながら 15 分間にわたりピリシン 20 ml 中の三塩化リン 2.8g を加えた。この混合物を -50℃ で 80 分間、そして室温で 90 分間攪拌した。次に p-クロル安息香酸 3.1g を加え、この混合物を 900℃ に 8 時間加熱した。次いでこのものを減圧縮去せ、残渣をトルエン各 100 ml と共に更に 2 回蒸留させた。固体残渣を塩化メチレン 100 ml 及び水-水 100 ml に振り入れ、8 N 水酸化ナトリウム溶液で塩基性にした。相を分離し、塩化メチレン抽出液を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして蒸発させた。残渣をイソプロパノールから再結晶した。p-クロル-N-(2-モルホリノエ

チル)-ベンズアミド 1.8g が得られ、このものは実施例1で得られた主成分と同一であつた。

#### 実施例 12

p-クロルベンズアルデヒド 2.6g 及び N-(2-アミノエチル)-モルホリン 2.4g をベンゼン 150 ml 中で還流下にて 8 時間、水を分離しながら煮沸させた。次にこの混合物を減圧縮去せ、残渣を 1650/0.01 mm Hg で蒸留した。生じた 4-[2-(p-クロルベンシリデン)-

アミノ}-エチル}-モルホリン5g、酢酸ナトリウム2.8g、及び80%過酸化水素8mlをメタノール60ml中に逐次で一夜溶解した。その後この混合物を蒸発乾燥させ、残渣を塩化メチレン50ml及び水50mlに採り入れた。相を分離し、水相を塩化メチレン50mlで抽出した。塩化メチレン抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして蒸発させた。残渣をシリカゲル・カラムにより、クロロホルム及びエタノールの混合物を用いてクロマトグラフにかけた。純粋なフラクションを合流し、蒸発させ、残渣をイソプロパノールから再結晶した。p-クロル-N-(2-モルホリノエチル)-ベンズアミド0.7gが得られ、このものは実施例1で得られた生成物と同一であつた。

#### 実施例 18

p-クロル-N-(2-モルホリノエチル)-チオベンズアミド塩酸塩9.00gを塩酢酸2g

と共に水100ml中で煮沸下にて10時間溶解させた。次にこの混合物をろ過し、ろ液を蒸発乾燥させた。残渣をシリカゲル・カラムにより、クロロホルム及びエタノールの混合物を用いてクロマトグラフにかけた。主成分をイソプロパノールから再結晶した。p-クロル-N-(2-モルホリノエチル)-ベンズアミド0.8gが得られ、このものは実施例1で得られた生成物と同一であつた。

#### 実施例 14

p-クロル-N-(2-モルホリノエチル)-チオベンズアミド塩酸塩1.0gをメタノール100ml中で1,2-ブチレンオキシド35mlと共に14時間煮沸下で溶解させた。この混合物を蒸発乾燥させ、残渣をイソプロパノールから再結晶した。p-クロル-N-(2-モルホリノエチル)-ベンズアミド0.6gが得られ、このものは実施例1で得られた生成物と同一であつた。

#### 実施例 15

$\alpha$ -(p-クロルフエニル)-N-(2-モルホリノエチル)-ニトロソ4.0gを水酢酸15ml及び酢酸無水物15ml中に於て90°Cに24時間加熱した。次にこの混合物を室温に冷却し、水-水200mlに注ぎ、20%水酸化ナトリウム溶液で塩基性にした。その混合物を塩化メチレン各100mlで2回抽出した。塩化メチレン抽出液を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、そして蒸発させた。残渣をシリカゲル・カラムにより、クロロホルム及びエタノールの混合物を用いてクロマトグラフにかけた。主成分をイソプロパノールから再結晶した。p-クロル-N-(2-モルホリノエチル)-ベンズアミド0.18gが得られ、このものは実施例1で得られた生成物と同一であつた。

#### 実施例 16

水酢酸50ml中のp-クロル-N-(2-モルホリノエチル)-ベンズアミド1.0gの溶液に80%過酸化水素25mlを加え、この混合物を室温で48時間放置した。次に混合物を蒸発乾燥させ、残渣をシリカゲル・カラムにより、クロロホルム及びエタノールの混合物を用いてクロマトグラフにかけた。純粋なフラクションを蒸発させ、残渣を酢酸エチル/イソプロピルエーテル混合物から再結晶した。融点201°C(分解)のp-クロル-N-(2-モルホリノエチル)-ベンズアミドN-オキシド6.8gを得た。

次の参考例は本発明によつて提供される代表的な薬劑調製物をさらに説明するものである。

#### 参考例 A

次の組成の錠劑をそれぞれ公知の方法で製造した：

p-クロル-N-(2-モルホリ ノエチル)-ベンズアミド	50 mg
ラクトース	95 mg
トウモロコシ澱粉	100 mg
タルク	4.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
1錠の重量	250.0 mg

特許出願人 エフ・ホフマン・ラ・ロッシュ・  
...ウント・カンパニー・アクチエン  
ゲゼルシャフト

代理人 丹埜士 小田島 平 吉

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☒ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**